

ÜBER DIE SCHLAFMACHENDE WIRKUNG VON  
 $\gamma$  - BUTYROLACTON BEIM MENSCHEN

Dieter P a n n e n b ä c k e r

---

1967







AUS DER NERVENKLINIK DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN  
Direktor: Professor Dr. K. KOLLE

---

ÜBER DIE SCHLAFMACHENDE WIRKUNG VON  
 $\gamma$  - BUTYROLACTON BEIM MENSCHEN

Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin  
verfaßt und  
einer Hohen Medizinischen Fakultät  
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von  
Dieter P a n n e n b ä c k e r  
aus München

München 1967

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München

|                      |                            |
|----------------------|----------------------------|
| Berichterstatter:    | Privatdozent Dr. J. KUGLER |
| Mitberichterstatter: | Professor Dr. K. KOLLE     |
| Dekan:               | Professor Dr. F. HOLLE     |

Tag der mündlichen Prüfung: 3.10.1967



MEINER MUTTER



## INHALTSANGABE

|                           | Seite |
|---------------------------|-------|
| I. EINFÜHRUNG             | 7     |
| II. PROBLEM               | 8     |
| III. MATERIAL UND METHODE | 10    |
| IV. ERGEBNISSE            | 14    |
| A. Versuchspersonen       | 14    |
| 1. EEG-Beschaffenheit     | 14    |
| 2. Schlaf                 | 14    |
| a) Einschlafen            |       |
| b) Schlafen               |       |
| c) Erwachen               |       |
| 3. Nebenwirkungen         | 18    |
| a) objektive              |       |
| b) subjektive             |       |
| B. Patienten              | 21    |
| V. DISKUSSION             | 25    |
| VI. ZUSAMMENFASSUNG       | 27    |
| VII. SCHRIFTTUM           | 29    |



## EINFÜHRUNG

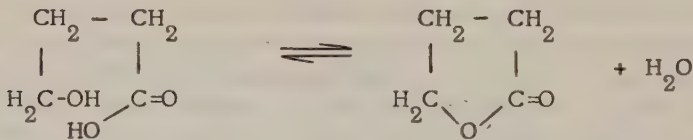
Der Schlaf gehört zu den triebhaften Verhaltensweisen, welche der Lebenserhaltung dienen (HESS 1964)<sup>15)</sup>.

Neben den charakteristischen Veränderungen vegetativer und psychischer Funktionen wie Schließen der Augen, Pupillenverengung, Verminderung des Muskeltonus, Drosselung von Atmung, Blutkreislauf und Stoffwechsel, Schwinden der Aufmerksamkeit und des Bewußtseins geht der Schlaf mit Abänderungen der bioelektrischen Spannungsproduktion und der Morphologie der Hirnaktionsströme einher, die in bestimmter Beziehung zu den Schlafstadien stehen. BERGER hat bereits 1933 darauf hingewiesen<sup>4)</sup>. Später folgten einschlägige Arbeiten von LOOMIS, HARVEY und HOBART (1935 - 1938)<sup>25)</sup>, DAVIS u. a. (1937 - 1939)<sup>7)</sup>, JUNG (1939)<sup>19)</sup>, HENRY (1941)<sup>14)</sup>, GIBBS (1951)<sup>11)</sup>, SCHAPER (1953)<sup>29)</sup>, DEMENT und KLEITMAN (1957)<sup>9)</sup>, FISCHGOLD und SCHWARTZ (1961)<sup>10)</sup>, KUGLER (1963)<sup>22)</sup>, KLEITMAN (1963)<sup>21)</sup> und JOVANOVIĆ (1965)<sup>18)</sup>.

## PROBLEM

Aufgrund des elektroencephalographischen Bildes kann man die Schlaf tiefe in 5 verschiedene Stadien und deren Unterstadien einteilen (Tabelle I und Abb. 1). Das Elektroencephalogramm (EEG) bietet wertvolle Angaben über Wirkungsart, Wirkungsdauer und Toxizität zentral angreifender Medikamente, wie zum Beispiel der Schlafmittel.

$\gamma$ -Butyrolacton hat, wie LABORIT und Mitarbeiter 1960 feststellen konnten, die Eigenschaften eines Schlafmittels<sup>24)</sup>. Es handelt sich dabei um eine seit langer Zeit bekannte, in der Industrie als Lösungsmittel für Kunstharze angewandte Verbindung, die sich leicht aus 4-Hydroxybuttersäure durch Wasserabspaltung bildet (QUADBECK 1965)<sup>28)</sup>.



Jüngere Forschungen ergaben, daß  $\gamma$ -Butyrolacton bzw. 4-Hydroxybuttersäure in tierischen Organismen als normales Stoffwechselprodukt des Nervengewebes vorkommt. Dabei wird  $\gamma$ -Aminobuttersäure als natürlicher Bestandteil des Hirngewebes (AWAPARA u. a. 1950)<sup>2)</sup> mit antikonvulsiven Eigenschaften (HAYASHI und NAGAI 1956)<sup>13)</sup> und starkem, hemmenden Einfluß auf die Hirnaktivität (BAZEMORE u. a. 1957)<sup>3)</sup> als Vorstufe angesehen. Durch eine im Jahre 1953 im Gehirn aufgefundene Transaminase wird sie zu Bernsteinsäure-halbaldehyd überführt (BESSMANN u. a.)<sup>5)</sup>, der



wiederum durch eine spezifische Dehydrogenase, die ebenfalls in Gehirn gefunden wurde, zu 4-Hydroxybuttersäure hydriert wird (JACOBY und SCOTT 1959)<sup>16)</sup>. Da  $\gamma$ -Aminobuttersäure die Blut-Hirn-Schranke nicht

überschreitet, suchte man nach einer verwandten Substanz mit ähnlichen pharmakologischen Eigenschaften, die dazu befähigt ist. LABORIT und seine Mitarbeiter fanden das Natriumsalz der 4-Hydroxybuttersäure, das nach Gabe von 3 g beim Menschen in wenigen Minuten einsetzenden Schlaf bewirken soll<sup>24)</sup>. BESSMANN und SKOLNIK stellten 1964 fest, daß diese Wirkung nicht auf das 4-Hydroxybutyrat-Ion, sondern auf das Lacton zurückzuführen ist<sup>6)</sup>. Elektroencephalographische Untersuchungen der schlafmachenden Eigenschaften von  $\gamma$ -Butyrolacton wurden in unserem EEG-Labor unternommen.

Tabelle I

SCHLAFSTADIEN

| STADIENBEZEICHNUNG |                     |        |                                 |                                                    |                | EEG - MUSTER                                                               |                                                  |
|--------------------|---------------------|--------|---------------------------------|----------------------------------------------------|----------------|----------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|
| GIBBS              | DEMENT<br>Frz. Aut. | LOOMIS | VERHALTEN                       |                                                    | ROTH           | FÜHRENDES KENZ.                                                            | REAKTION                                         |
|                    |                     |        | Wachheit                        | A <sub>0</sub>                                     |                | Normvariante                                                               | Lidschlußeffekt                                  |
| very slight sleep  | I                   | A      | Ermüdung                        | A <sub>1</sub><br>A <sub>2</sub>                   | 1              | $\alpha$ diffus<br>$\alpha$ spärlich                                       | Lidschlußeffekt                                  |
|                    |                     | B      | Nullstadium<br>Einschlafen      | B <sub>0</sub><br>B <sub>1</sub><br>B <sub>2</sub> | 2a<br>2b<br>2c | flache $\theta$<br>$\sigma$ klein<br>$\sigma$ hoch                         | fehlt<br>Vertex - Wellen                         |
| Light s.           | II                  | C      | Leichter Schlaf                 | C <sub>0</sub><br>C <sub>1</sub><br>C <sub>2</sub> | 3              | hohe $\theta$ , 30 % t<br>hohe $\theta$ , 50 % t<br>hohe $\theta$ , 80 % t | K - Komplex                                      |
| moderately deep s. | III                 | D      | Mittlerer Schlaf                | D <sub>0</sub><br>D <sub>1</sub><br>D <sub>2</sub> | 4              | $\delta$ , 30 % t<br>$\delta$ , 50 % t<br>$\delta$ , 80 % t                | breite K-Kompl.<br>$\delta$ - Aktivität          |
| very deep s.       | IV                  | E      | Tiefer Schlaf                   | E                                                  | 5              | $\delta$ kontinuierlich                                                    | fehlt                                            |
| early morning s.   | V                   |        | Periode d. Augen-<br>bewegungen | PAB                                                |                | A <sub>1</sub> - B <sub>2</sub><br><br>Augenbewegungen                     | fehlt (B <sub>0</sub> )<br>oder<br>Vertex Wellen |

<sup>1</sup>/REM = rapid eye movements

## MATERIAL UND METHODE

Das EEG wurde bei 13 gesunden, freiwilligen Versuchspersonen (Vp), 7 Frauen und 6 Männern, im Alter von 21 bis 41 Jahren und bei 13 Patienten (Pat) der Nervenklinik der Universität München, 5 Frauen und 8 Männern, im Alter von 13 bis 63 Jahren abgeleitet. Die Ableitung erfolgte in der internationalen Standardposition bei den Versuchspersonen in den beiden paramedianen Längsreihen (frontal, praecentral, central, parietal, occipital) und bei den Kranken auch in den lateralen Längsreihen (frontal, temporal-vorne, temporal-mitte, temporal-hinten, occipital).

Außerdem wurden ein Okulogramm (OG) durch zwei Klebeelektroden an den lateralen Orbitaländern, ein Elektrokardiogramm (EKG) und die Mikrovibration (MV) mit einem Erschütterungsmesser am Unterschenkel abgeleitet (Abb. 1). Als Registriergeräte dienten 16-fach-Schreiber der Firmen SIEMENS, Erlangen, und SCHWARZER, München.

Die Ableitungen erfolgten für den einzelnen Probanden in einem Hauptversuch von der 50. bis 90. Minute nach oraler Gabe von 2 Teelöffeln Butyrolacton - Saft<sup>x)</sup> = 1 g Wirkstoff und in einem Kontrollversuch nach der gleichen Menge eines Placebosaftes. In einem Falle wurden 1,5 g, in einem anderen 2 g verabreicht. Ableitebeginn war 18.30 Uhr. Der zeitliche Abstand zwischen zwei Versuchen an einem Probanden betrug mindestens 7 und höchstens 31 Tage, wobei 8 Versuchspersonen zuerst mit Butyrolacton und dann mit Placebo und 5 in umgekehrter Reihenfolge schliefen (Tabelle II).

---

x) hergestellt von der Firma E. MERCK, Darmstadt

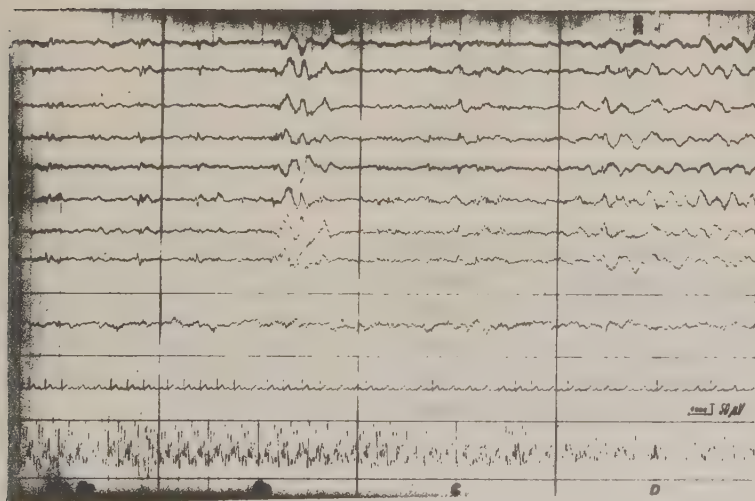
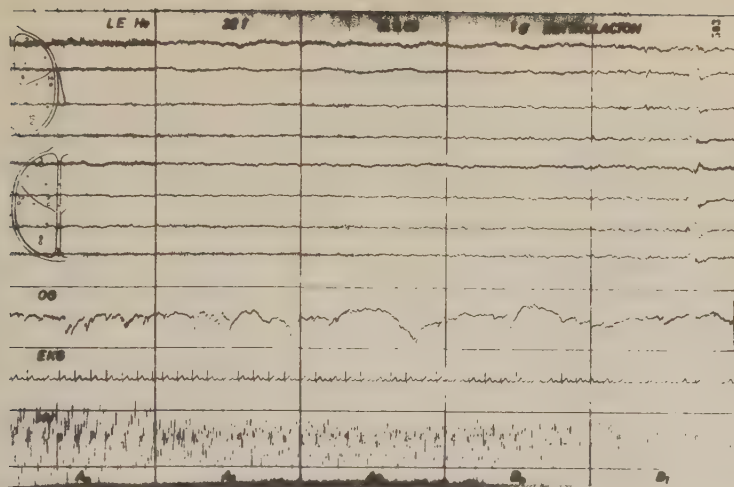


Abb. 1: Schlafstufen von A bis D, in B<sub>2</sub> rhythmische Vertexwellen und Sigmaspindeln (KUGLER)<sup>22</sup>, ein Myoklonus<sup>9)</sup> und hoher K-Komplex, in C angedeuteter K-Komplex.

Tabelle II

## Versuchspersonen

| SIGNA TUR | ALTER<br>GESCHL | DOSIS | 1. ABL | nach x Tg. | 2. ABL |
|-----------|-----------------|-------|--------|------------|--------|
| VO Go     | 25 m            | 1,0 g | But    | 17         | Pla    |
| SC He     | 27 f            | "     | "      | 8          | "      |
| BR Di     | 30 m            | "     | "      | 21         | "      |
| OS Be     | 30 f            | "     | "      | 29         | "      |
| PI Ec     | 21 f            | "     | "      | 25         | "      |
| ST Ge     | 35 f            | "     | "      | 26         | "      |
| HE Ge     | 26 m            | "     | "      | 27         | "      |
| LE He     | 22 f            | "     | "      | 31         | "      |
| FR In     | 41 f            | "     | Pla    | 7          | But    |
| LA Me     | 40 f            | "     | "      | 20         | "      |
| LI Di     | 29 m            | 1,5 g | "      | 12         | "      |
| GR Wa     | 25 m            | 2,0 g | "      | 25         | "      |
| SC Lu     | 23 m            | 1,0 g | "      | 7          | "      |

ABL = Ableitung, But = Butyrolacton, Pla = Placebo

Bei den Patienten wurde das Schlaf-EEG, dem Flimmerlicht und Hyperventilation vorausgingen, 15 bis 60 Minuten nach oraler Gabe von 3 Teelöffeln Saft im Durchschnitt 25 Minuten lang registriert. Zwei Patienten erhielten 2 g und einer 1 g Butyrolacton. Unter den Kranken befanden sich 8 mit Anfallsleiden, 2 mit Residualschäden und je einer mit Cerebralsklerose, Depressionen bzw. Schizophrenie (Tabelle III).

# Tabelle III

## Patienten

| SIGNATUR | ALTER | GESCHL | DOSIS | DIA GNOSE        |
|----------|-------|--------|-------|------------------|
| LI Fr    | 21    | f      | 2,0 g | Anfallsleiden    |
| SC Fr    | 22    | m      | "     | Residualschaden  |
| SP Jo    | 63    | m      | 1,5 g | Cerebralsklerose |
| LU He    | 16    | f      | "     | Anfallsleiden    |
| ST We    | 29    | m      | "     | Anfallsleiden    |
| ST He    | 17    | f      | "     | Epilepsie        |
| KR Ri    | 13    | f      | 1,0 g | Anfallsleiden    |
| BR Au    | 52    | m      | 1,5 g | Anfallsleiden    |
| HA Pa    | 25    | m      | "     | Residualschaden  |
| FR Ad    | 26    | f      | "     | Anfallsleiden    |
| NE Ra    | 41    | m      | "     | Depressionen     |
| JO Ha    | 43    | m      | "     | Anfallsleiden    |
| WE He    | 28    | m      | "     | Schizophrenie    |

## ERGEBNISSE

Bis auf Einzelresultate, auf die eigens hingewiesen wird, sind die Ergebnisse als Mittelwerte zu betrachten.

### A. VERSUCHSPERSONEN

#### 1. EEG - Beschaffenheit

Die Elektroencephalogramme der Versuchspersonen liegen sowohl unter Butyrolacton als auch unter Placebo im Bereich der Norm. An Besonderheiten befinden sich in den Kurven der Butyrolacton-Serie eine Einschlafnormvariante, in 2 Fällen vermehrt  $\lambda$ -Wellen (Abb. 2) und in einem weiteren Fall paroxysmale Serien von unregelmäßigen langsamen Wellen (Abb. 3).

#### 2. Schlaf

Alle Versuchspersonen zeigten Entspannung und Ermüdung. 3 der 13 Probanden haben aber weder auf Butyrolacton noch auf Placebo geschlafen. Die verbleibenden 10 erreichten mit dem Schlafmittel den Einschlafbeginn  $B_0$  in der 7. und mit Placebo in der 14. Minute nach Ableitebeginn. Im einzelnen schwankten dabei die Einschlafzeiten während der Hauptversuche zwischen der 1. und 34. Minute und während der Kontrollversuche zwischen der 2. und 44. Minute. Von den 10 eingeschlafenen Probanden kamen mit Butyrolacton alle in Schlafstadien tiefer als  $B_0$ , während mit Placebo 8 tiefer als  $B_0$  weiterschlielen. Dabei dauerte der Schlaf für die Butyrolacton-Schläfer 14 Minuten, wobei jeder zweite 8 Minuten lang tiefer als  $C_0$  schlief, und für die Placebo-Schläfer 12 Minuten, von denen jeder zweite 6 Minuten lang in C-Stadien und darüber blieb (Tabelle IV, Abb. 4).

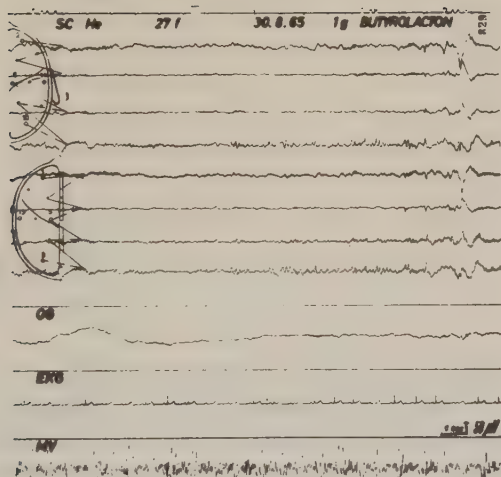


Abb. 2: Schlafstufen  $B_1$ ,  $B_0$ ,  $C_0$ , ausklingende Pendelbewegung der Augen in  $B_1$ , anschließend Serie von  $\lambda$ -Wellen, die nach K-Komplex abbricht.

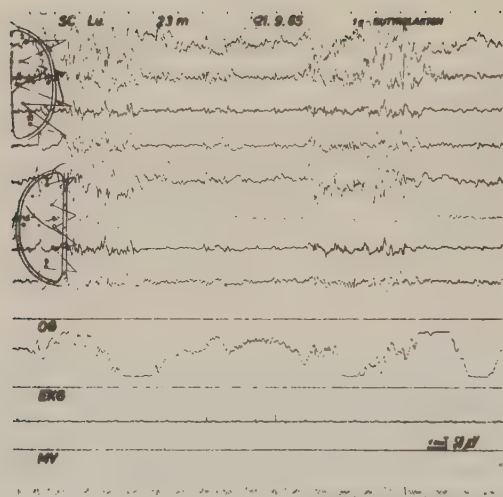


Abb. 3: Schlaftiefe  $B_2$ , Aktivierung paroxysmaler Serien von unregelmäßigen, langsamen Wellen.

Tabelle IV

|     |     | Einschlaf<br>$A_0 - B_0$ |     | Schlaf ab<br>$B_0$ und tiefer |     | Dauer der<br>Ableitung |
|-----|-----|--------------------------|-----|-------------------------------|-----|------------------------|
|     |     | von 13                   | min | von 13                        | min | min                    |
| Vp  | But | 10                       | 7   | 10                            | 14  | 40                     |
|     | Pla | 10                       | 14  | 8                             | 12  | 40                     |
| Pat | But | 9                        | 10  | 9                             | 15  | 25                     |

Die unter min eingetragenen Zahlen bedeuten Durchschnittswerte der einzelnen Schläfer.

Im einzelnen betrug die Schlafdauer unter Butyrolacton 4 bis 54 und mit Placebo 2 bis 34 Minuten.  $D_2$  war das tiefste Schlafstadium. Es wurde während der Hauptversuche zweimal und während der Kontrollversuche einmal erreicht. Der Butyrolacton-Schlaf wurde in 5 Fällen und der Placebo-Schlaf in 7 Fällen jeweils 5-mal durch eingestreute Unterbrechungen von A-Stadien gestört. Es gab in jeder der beiden Serien zwei Versuchspersonen, die erst mit Ableiteschluß erwachten. Die anderen waren entsprechend der unterschiedlichen Einschlafzeiten und Schlafdauer mit Butyrolacton schon 19 und mit Placebo 14 Minuten vor Versuchsende erwacht (Tabelle IV). Aufmerksamkeit und Arbeitsfähigkeit der Versuchspersonen waren nach den Ableitungen normal.

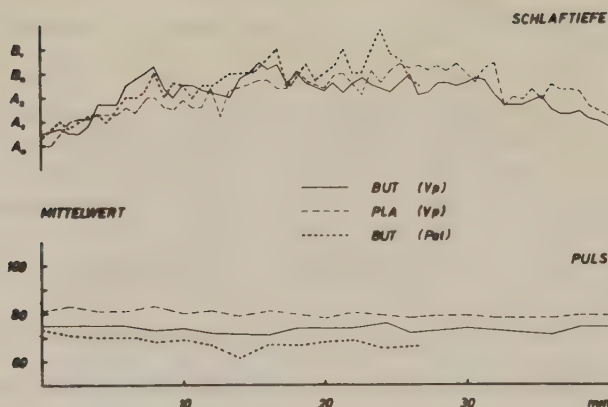


Abb. 4: Mittlere Schlaf- und Pulskurven der Schläfer mit Schlafstiefen tiefer  $B_0$  gemäß Tabelle IV.

### 3. Nebenwirkungen

Gegenüber den Placebountersuchungen stellten sich unter der Wirkung von Butyrolacton als objektive Nebenwirkungen folgende Unterschiede heraus:

Ein geringeres Auftreten der raschen Augenbewegungen (Kategorie I, 0,5 - 1,0 sec Dauer) (Abb. 5 und Abb. 6); ihr prozentualer Anteil an der Gesamtdauer

aller A-Stadien beträgt 3,0 % gegenüber 4,0 % unter Placebo

" B-Stadien " 0,5 % " 2,0 % " "

" C-Stadien " 1,0 % " 3,6 % " "

ein in Ermüdungsstadien im ganzen leicht vermindertes und in Einschlaf- bis leichten Schlafstadien vermehrtes Erscheinen von Perioden langsamer Augenbewegungen (Kategorie II, 2 - 6 sec Dauer), vergleichbar den SEM (slow eye movements) im sogenannten 'orthodoxen Schlaf' (AGNEW u. a. 1964)<sup>1)</sup>, (Abb. 5 und Abb. 6); ihr prozentualer Anteil an der Gesamtdauer aller A-Stadien beträgt 2,0 % gegenüber 3,3 % unter Placebo

" B-Stadien " 14,7 % " 11,0 % " "

aller C-Stadien beträgt 5,6 % gegenüber 4,9 % unter Placebo,

ein häufigeres Auftreten der Massenbewegungen in allen Schlafstadien, das auch dem vermehrten Vorkommen von Myokloni entspricht (DEMENT und KLEITMAN, 1957)<sup>9)</sup>, (Abb. 5); ihr prozentualer Anteil am Gesamtvor-

kommen aller A-Stadien beträgt 37 % gegenüber 22 % unter Placebo

" B-Stadien " 37 % " 27 % " "

" C-Stadien " 64 % " 14 % " "

und eine Verlangsamung der Herzschlagfolge um 5/min (Abb. 4).

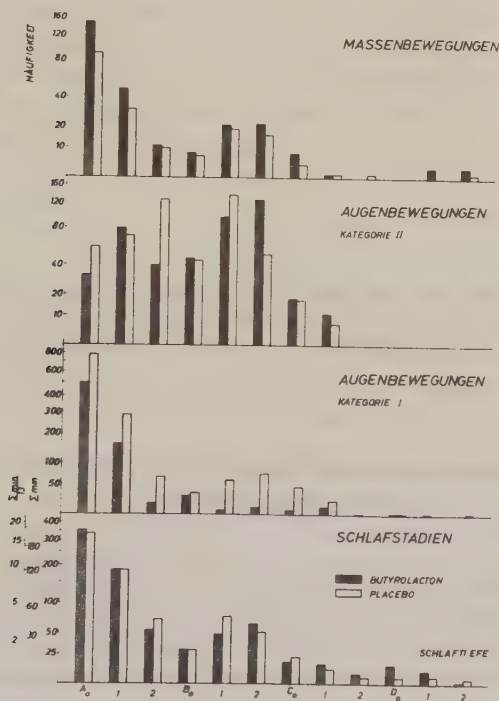


Abb. 5: Häufigkeit der Schlafstadien, der raschen Augenbewegungen (Kategorie I) und der langsamen Augenbewegungen (Kategorie II) sowie der Massenbewegungen bei den Versuchspersonen.

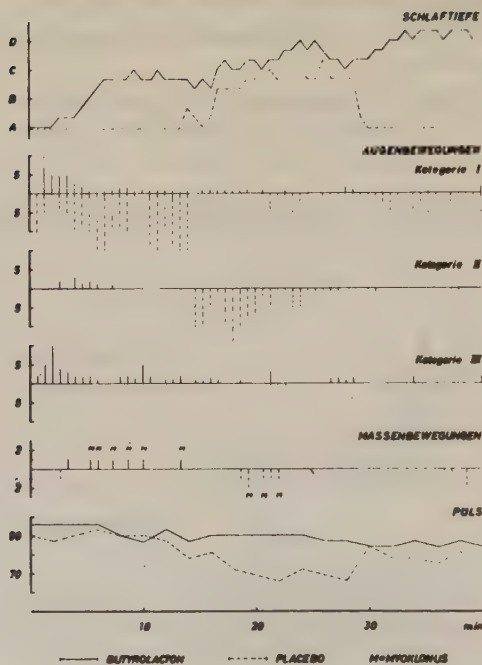


Abb. 6: Zusammengefaßte Ergebnisse des Schlafversuchs einer Versuchsperson (s. Tabelle II).

Sehr rasche Augenbewegungen, vergleichbar den REM (rapid eye movements) im 'paradoxen Schlaf' (DEMENT, 1960)<sup>8)</sup>, traten nur bei 3 Versuchspersonen fast ausschließlich unter Butyrolacton auf, indem sie in Wach- und Ermüdungsstadien häufiger und in leichten bis mittleren Schlafstadien nur vereinzelt vertreten waren (Abb. 6). Von einer Verschiebung zugunsten des paradoxen Schlafes unter Butyrolacton bei Katzen berichteten JOUVET u. a. 1961<sup>17)</sup>.

In einem Falle wurden vor der Ableitung Gangstörungen beobachtet, die aber wohl im Sinne stärkeren, kreislaufbedingten Schwindels zu werten sind, da vereinzelt durchgeführte Blutdruckmessungen einen leichten Druckabfall 10 bis 15 Minuten nach Einnahme von Butyrolacton gegenüber den ent-

sprechenden Kontrollmessungen ergaben. Einfachere neurologische Untersuchungen wie Prüfen der Reflexe, des ROMBERG- und BARANY-Versuchs zeigten keine auffallenden Befunde.

Die unter Butyrolacton auftretenden subjektiven Nebenwirkungen waren vor allem leichte Benommenheit in 6, Schwindelgefühl in ebenfalls 6 und vom Magen ausgehendes Unwohlsein in 4 Fällen (Tabelle V). Von ähnlichen Nebenwirkungen berichteten 1965 KAZAMATSURI u. a. bei Untersuchungen mit dem Natriumsalz der Beta-penta-methylen-gamma-Hydroxybuttersäure<sup>20)</sup>. In einigen Fällen auftretender Kopfschmerz konnte auf eine unbequeme Nackenrolle zurückgeführt werden. Herzklopfen erklärt sich wohl bei einigen aus der ungewohnten Schlafsituation, und die Angaben über Parästhesien beruhten auf 'eingeschlafene' Beine oder Arme. Ein Proband hatte während und noch 5 Minuten nach dem Hauptversuch bei geschlossenen Augen mit allerdings doppelter Dosis lästige, visuelle Halluzinationen, die ihn am Einschlafen gehindert hätten. Alle aufgeführten Nebenwirkungen waren von geringem Ausmaß, so daß keine der Versuchspersonen einer besonderen Behandlung bedurfte.

## B. PATIENTEN

Bei den Patienten handelte es sich größtenteils um Anfallsleidende, denen während der elektroencephalographischen Aufnahme Flimmerlicht, Hyperventilation und Schlaf, der mit Butyrolacton induziert werden sollte, als Anfallsprovokation verordnet worden war. Das hier herangezogene Material war meist schon das zweite oder dritte Kontroll-EEG der einzelnen Patienten.

Die Beurteilung der Patienten-EEGs ergab 6 abnorme, 5 normvariable und 2 normale Kurvenbilder. Unter den 6 abnormen Elektroencephalogrammen befanden sich 2 mit S/W-Varianten, die in einem Falle durch Flimmerlichtaktivierung und in dem anderen Fall während der Ermüdungsstadien um  $B_0$  hervorgerufen wurden (Abb. 7), außerdem ein EEG mit aktivierten, unregelmäßigen, generalisierten Anomalien in  $B_1$  (Abb. 8) und ein weiteres mit starker Aktivierung ohne Schlaf.

Tabelle V

## Nebenwirkungen

|       | Benommenheit | Kopfschmerz | Herzklopfen | Übelkeit | Schwindel | Träume | Parästhesie |
|-------|--------------|-------------|-------------|----------|-----------|--------|-------------|
| VP    | B P          | B P         | B P         | B P      | B P       | B P    | B P         |
| SC He |              |             | +           | +        |           |        | +           |
| OS Be | +            | +           | +           |          | +         |        |             |
| PI Ec |              | +           |             | +        | +         |        |             |
| ST Ge | +            |             |             |          |           | +      |             |
| HE Ge |              | +           |             |          | +         |        | +           |
| FR In | +            |             |             | +        | +         |        |             |
| LA Me | +            | +           | +           | +        | +         | +      |             |
| GR Wa | +            |             |             |          | +         | +      | +           |
| SC Lu |              |             |             | +        |           |        |             |
| LE He |              | +           | +           |          |           | +      |             |
| Pat   | B            | B           | B           | B        | B         | B      | B           |
| LI Fr |              | +           |             | +        | +         |        |             |
| SC Fr | +            |             |             |          | +         |        |             |
| ST He |              |             | +           | +        |           |        |             |
| BR Au | +            |             |             |          | +         |        |             |
| FR Ad | +            |             |             |          |           |        |             |

B = Butyrolacton,

P = Placebo

Vier der 13 Patienten schliefen auf Butyrolacton nicht ein. Die übrigen benötigten dazu 10 Minuten. Der Schlaf über  $B_0$  dauerte für den einzelnen der 9 Schläfer durchschnittlich 15 Minuten (Tabelle IV). Während dieser Zeit waren es wiederum 6 Patienten, die Schlafstiefen von  $C_0$  und tiefer erreichten. In 2 Fällen - jedoch mit 2 g Butyrolacton - wurden Schlafstiefen von der Größenordnung E registriert. An subjektiven Nebenwirkungen überwogen auch bei den Patienten leichte Benommenheit und Schwindelgefühl (Tabelle V).

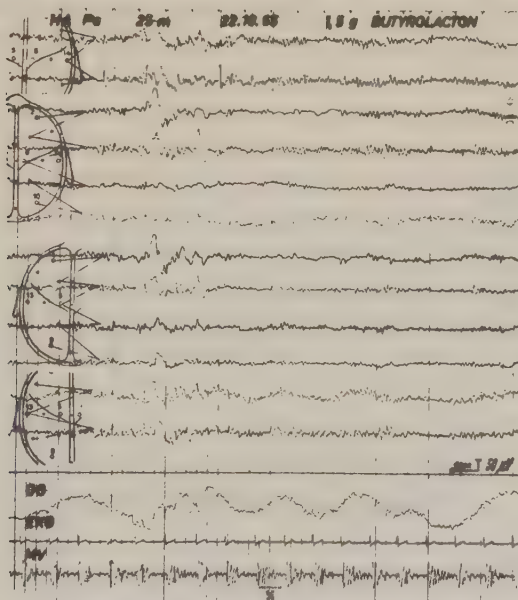


Abb. 7: Patient HA Pa mit S/W-Variante (mitten-pattern nach GIBBS)<sup>12)</sup>.

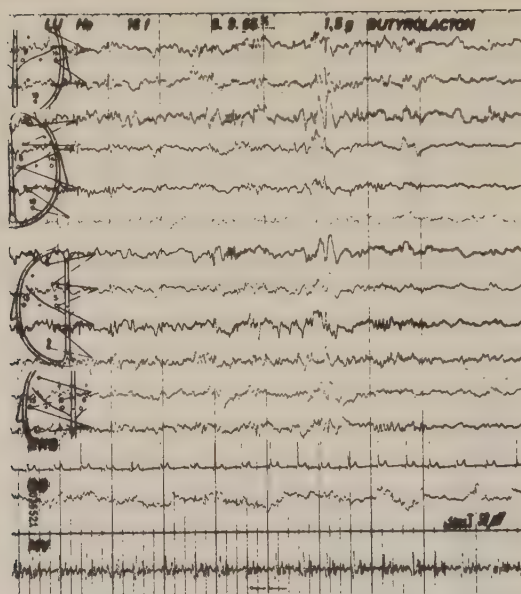


Abb. 8: Patientin LU He mit Aktivierung von unregelmäßigen, generalisierten Anomalien in  $B_1$ .

Vergleicht man die Ergebnisse der Versuchspersonen mit denen der Patienten nach Butyrolacton, so ergeben sich nur relativ geringe Unterschiede. Beim Einschlafen erreichten die Versuchspersonen das Stadium  $B_0$  3 Minuten früher als die Patienten. Die Dauer des Schlafes über  $B_0$  war bei beiden Personengruppen annähernd gleich; jedoch zeigten die Patienten gegenüber den Versuchspersonen im Verlauf des Schlafes einige Spitzen tieferer Schlafstadien (Tabelle IV, Abb. 4).

## DISKUSSION

Die Ergebnisse der Untersuchungen an den Versuchspersonen lehren, daß sich der Schlaf unter dem Wirkstoff Butyrolacton nicht sehr wesentlich von dem unter der Suggestivwirkung des Placebo unterscheidet. Ein deutlicherer, kollektiver Unterschied ist unter einer anderen Dosierung anzunehmen. Die von LABORIT und seinen Mitarbeitern angegebene schlafinduzierende Menge von 3 g Butyrolacton konnte jedoch nicht eingehalten werden, weil 2 Kranke (Epileptiker) schon nach Gabe von 2 g über stärkere Benommenheit und Schwindel klagten, durch die üblichen Weckreize nicht erwachten und noch Stunden nach der Ableitung weiterschlieften, weil ein Proband ebenfalls mit 2 g über lästige, visuelle Halluzinationen und weil eine weitere Versuchsperson mit nur 1 g über vom Magen ausgehende Übelkeit klagten.

Wichtiger als eine höhere Dosis erscheint vielmehr eine Verschiebung der Ableitezeit zu sein. Aus den Protokollen über die Nebenwirkungen geht nämlich hervor, daß ungefähr 10 bis 20 Minuten nach Einnahme des Mittels bei einigen Versuchspersonen eine geringe Blutdruckabnahme registriert<sup>27)</sup> und in 6 von 13 Fällen über Benommenheit und Schwindelgefühl oder zumindest über leichtes Unwohlsein geklagt wurde. Zumal stoffwechseleigene Substanzen vom Organismus relativ schnell umgesetzt werden, spricht das für einen verhältnismäßig raschen Wirkungseintritt und vermutlich auch für ein frühes Wirkungsmaximum, was bei Ableitung in der 50. Minute nach Gabe von Butyrolacton nicht mehr erfaßt wurde. METCALF u. a. beobachteten schon 20 Minuten nach Gabe des Natriumsalzes der 4-Hydroxybuttersäure beim Menschen erste EEG-Veränderungen in Form von Ermüdungs- und Einschlafstadien<sup>26)</sup>. Daß aber noch ein Rest der mit Ableitebeginn bereits zum Teil abgebauten Menge des Mittels wirksam war, erklärt hauptsächlich die Verschiebung des um 7 Minuten früher als der Kontrollschlaf eingetretenen Butyrolacton-Schlafs, das gegenüber Placebo geringere Vorkommen der raschen Augenbewegungen und das häufigere Auftreten der langsamen Augenbewegungen. Diese besonders in Stadien von B<sub>0</sub> bis C<sub>0</sub> auftretenden, signifikanteren Unterschiede bekräftigen die Vermutung, daß Butyrolacton besonders auf den Einschlafvorgang wirkt. Der geringe Unterschied in Schlaftiefe und Schlafdauer könnte ebenfalls eine Erklärung dafür sein; allerdings ist dabei auch die niedrige Dosis und die zu diesem Zeitpunkt kleine verbliebene Menge wirksamen Butyrolactons zu berücksichtigen, die keinen überzeugenden Einfluß mehr auf den Schlaf nehmen konnte.

Die besonders vor und auch während der Ableitung empfundenen Nebenwirkungen wirkten sich sicher auf die Schlafbereitschaft der Versuchspersonen und

Patienten störend aus; denn es ist gut denkbar, daß nicht nur der rasche Wirkungseintritt durch Verlegung des Ableitebeginns etwa auf die 10. Minute nach Einnahme des Mittels erfaßt würde, sondern auch die Nebenwirkungen liegend größtenteils vermieden werden würden, da Benommenheit, Schwindel und Übelkeit als charakteristische Symptomenfolge der blutdrucksenkenden Wirkung des Butyrolactons angesehen werden könnten.

Es bleibt weiterhin zu überlegen, ob Butyrolacton im EEG Anomalien begünstigt, da 4 Patienten mit Anfallsleiden gegenüber früheren EEGs erstmalig oder vermehrt aktivierte Anomalien zeigten. KAZAMATSURI u. a. stellten 1965 das Natriumsalz der Beta-penta-methylen-gamma-Hydroxy-buttersäure als Substanz mit sicherem Aktivierungseffekt vor<sup>20)</sup>.

Bessere Schlafergebnisse brächten vielleicht noch bequemere Lage der Schläfer, Berücksichtigung der persönlichen Schlafgewohnheiten und vom Gerät getrennter Schlafraum. Außerdem spielt die Auswahl der Versuchspersonen eine große Rolle. Unter den ausgewählten Personen befanden sich 5 EEG-Assistentinnen und 2 Studenten, die das EEG kennen und an einigen Schlafuntersuchungen bereits teilnahmen. So spricht das Ergebnis der Placebountersuchungen für einen gewissen Gewöhnungs- und Lerneffekt, da immerhin 8 der 13 Probanden spontan auch ohne Wirkstoff Butyrolacton schliefen.

Ein Vergleich zwischen den Ergebnissen der Versuchspersonen und denen der Patienten ist aus verschiedenen Gründen erschwert. Es ist nämlich zu bedenken, daß es sich bei den Kranken zum größten Teil um Anfallsleidende handelte, daß bei ihnen der Registrierbeginn zwischen der 15. und 60. Minute lag, daß Flimmerlicht und Hyperventilation vorausgingen und daß die Dosis um einen Teelöffel höher angesetzt war als bei den Gesunden. Vergleicht man trotzdem, so ergibt sich im wesentlichen ein um 3 Minuten später einsetzender Schlaf, ein um 2 Minuten längerer, mit Spitzen von tieferen Schlafstadien einhergehender Schlafverlauf und ein um durchschnittlich 3/min langsamerer Puls als bei den Versuchspersonen (Tabelle IV und Abb. 4). Die Angaben der Patienten über Nebenwirkungen sind deshalb spärlich, weil im Routinebetrieb nicht besonders darauf geachtet und ausführlich danach gefragt werden konnte.

## ZUSAMMENFASSUNG

Die schlafmachende Wirkung von  $\gamma$ -Butyrolacton in Form eines Saftes wurde an 13 Versuchspersonen mit je 1 g Wirkstoff in einer Hauptversuchsserie und in einer Kontrollversuchsserie mit der gleichen Menge eines Placebo sowie an 13 Patienten mit je 1,5 g Wirkstoff untersucht. Außer dem Elektroencephalogramm wurden ein Okulogramm, ein Elektrokardiogramm und ein Mechanogramm von der 50. bis 90. Minute nach Einnahme des Mittels registriert.

Drei Versuchspersonen schiefen weder im Haupt- noch im Kontrollversuch. Die übrigen 10 schiefen unter Butyrolacton im Durchschnitt um die Hälfte der Einschlafzeit früher ein, als sie unter Placebo dazu benötigten. Zwischen dem anschließenden Butyrolacton-Schlaf und dem von 8 Spontanschläfern ohne Wirkstoff ergab sich in Dauer, Tiefe und Verlauf nur ein geringer Unterschied.

Gegenüber den Ergebnissen der Placebountersuchungen traten ferner besonders in Ermüdungs- und Einschlafstadien nach Butyrolacton die raschen Augenbewegungen vermindert auf, während die langsamen Pendelbewegungen der Augen vermehrt vorkamen. Außerdem wurden mehr Massenbewegungen als unter Placebo registriert. Der Schlaf von 9 der 13 Patienten unterscheidet sich von dem der Versuchspersonen nur wenig, höchstens durch einige Spitzen tieferer Schlafstadien. An subjektiven Nebenwirkungen imponierten bei beiden Personengruppen vor allem leichte Benommenheit, Schwindelgefühl und vom Magen ausgehendes Unwohlsein, meist 10 bis 20 Minuten nach Einnahme des Mittels.

Die Untersuchungen haben ergeben, daß  $\gamma$ -Butyrolacton den Schlaf des Menschen beeinflusst. Seine Wirkung begünstigt dabei mehr den Einschlafvorgang als den eigentlichen Schlafverlauf.

Herrn Privatdozent Dr. J. KUGLER danke ich sehr herzlich für die Überlassung des Themas und die hochgeschätzte Förderung der Arbeit.

Den Assistentinnen der EEG-Abteilung danke ich für ihre Unterstützung beim Ableiten und Anfertigen der Abbildungen.

# SCHRIFTTUM

- 1 AGNEW, H. W., WEBB, W. B. and WILLIAMS, R. T.  
The effects of stage for sleep deprivation.  
Elektroenceph. clin. Neurophysiol., 17,  
68-70 (1964).
- 2 AWAPARA, J., LANDAU, A. J., FUERST, R. and SEALE, B.  
Free gamma-aminobutyric acid in brain.  
J. biol. Chem., 197, 35 - 39 (1950).
- 3 BAZEMORE, A. W., ELLIOTT, K. A. C. and FLOREY, R.  
Isolation of Factor I.  
J. Neurochem., 1, 334-339 (1957).
- 4 BERGER, H.  
Über das Elektroencephalogramm des Menschen.  
Arch. Psychiat. (D.), 101, 452-469 (1933).
- 5 BESSMAN, S. P., ROSSEN, J., LAYNE, E. C.  
 $\gamma$ -Aminobutyric acid-glutamic acid trans-  
amination in brain.  
J. Biol. Chem., 201, 385 (1953).
- 6 BESSMAN, S. P. and SKOLNIK, S. J.  
Gamma-hydroxybutyrate and gamma-butyrolactone:  
concentration in rat tissues during anaesthesia.  
Science, 143, 1045 (1964).
- 7 DAVIS, H., DAVIS, P. A., LOOMIS, A. L., HARVEY, E. N. and  
HOBART, G.  
Human brain potentials during the onset of sleep.  
J. Neurophysiol., 1, 24 - 38 (1938).
- 8 DEMENT, W.  
The effect of dream deprivation.  
Science, 131, 1705 - 1707 (1960).
- 9 DEMENT, W. and KLEITMAN, N.  
Cyclic variation in EEG during sleep and their  
relation to eye movements, body motility and  
dreaming.  
Elektroenceph. clin. Neurophysiol., 9,  
673 - 690 (1957).
- 10 FISCHGOLD, H. and SCHWARTZ, B. A.  
In the nature of sleep.  
J. & A. Churchill, London (1961).

- 11 GIBBS, F. A. and GIBBS, E. L.  
Atlas of Elektroencephalography, Vol. 1  
(1950).
- 12 -  
Atlas of Elektroencephalography, Vol. 3  
(1964).
- 13 HAYASHI, T. and NAGAI, K.  
Action of amino acids on motor cortex of  
higher animals, especially gamma-amino-  
beta-oxy-butyric acid as real inhibitory  
principle of brain.  
Int. Physiol. Congr., Abstract 20 (1956).
- 14 HENRY, C. E.  
Elektroencephalographic individual differences  
and their constancy:  
I. During sleep.  
J. Exp. Physiol., 29, 117 - 132 (1941).
- 15 HESS, W. R.  
Sleep as a phenomenon of the integral  
organism.  
Sleep Mechanisms, herausgeg. v. K. Akert,  
C. Bally and J. P. Schädé, Progress in  
Brain Research, Vol. 18, Elsevier Verlag,  
Amsterdam (1965).
- 16 JACOBY, W. B. and SCOTT, E. M.  
Soluble  $\gamma$ -Aminobutyric-glutamic trans-  
aminase from *Pseudomonas fluorescens*.  
J. Biol. Chem., 234, 932 - 963 (1959).
- 17 JOUVET, M., CIER, A., MOUNIER, D. et VALATX, J. L.  
Effect du 4-butyrolactone et du 4-hydro-  
xybutyrate de sodium sur l'EEG et le  
comportement du chat.  
C.R. Soc. Biol. (Paris), 155, 1313 - 1316 (1961).
- 18 JOVANOVIC, U. J.  
Der normale, abnorme und pathologische  
Schlaf.  
Verhandlungen der deutschen Gesellschaft für  
Innere Medizin, 71. Kongress 1965,  
München.
- 19 JUNG, R.  
Das EEG und seine klinische Anwendung.  
Nervenarzt, 12, 569 (1939).

- 20 KAZAMATSURI, H., GOTO, Y., SONSDA, T. and TAEN, S.  
Clinical studies on the EEG-aktivating effects of a new central stimulant, sodium-beta, beta-pentamethylene-gamma-hydroxybutyrate.  
Fol. Psychiat. et Neurol. Japonica, 19, 355 - 367 (1965).
- 21 KLEITMAN, N.  
Sleep and wakefulness.  
Chicago - London: University of Chicago Press (1963).
- 22 KUGLER, J.  
Elektroencephalographie in Klinik und Praxis.  
G. Thieme Verlag, Stuttgart (1963).
- 23 KUGLER, J. und FINCKH, R.  
Bestimmung der cerebralen Elektrogenese unter dem Einfluß von Schlafmitteln und Thymoleptica.  
Med. Experimentalis, (1961).
- 24 LABORIT, H., JOUANY, J.M., GERARD, J. et FABIANI, F.  
Generalités concernant l'étude expérimentale et l'emploi clinique du 4-hydroxybutyrate de sodium.  
Agressologie, 1, 397 - 406 (1960).
- 25 LOOMIS, A.L., HARVEY, E.N. und HOBART, G.A.  
Cerebral states during sleep, as studied by brain potentials.  
J. Experim. Psychol., 28, 2 (1937).
- 26 METCALF, D.R., EMDE, R.N. and STRIPE, J.T.  
An EEG-behavioral study of sodium hydroxybutyrate in humans.  
Elektroencephal. clin. Neurophysiol., 20, 506 - 512 (1965).
- 27 OSWALD, I., ASHCROFT, G.W., BERGER, R.J., ECCLESTON, D., EVANS, J.I. and THACORE, V.R.  
Some experiments in the chemistry of normal sleep.  
Brit. J. Psychiat. 112, 391 - 399 (1966).
- 28 QUADBECK, G.  
γ-Butyrolacton.  
Deutsche Med. Wochenschrift, 90, 403 - 404 (1965).



## LEBENS LAUF

In Bleialf/ Kreis Prüm wurde ich am 25. 8. 1937 als Sohn des Rektors Franz Pannenbäcker und seiner Ehefrau Margret, geborene Budde, geboren.

Vom Herbst 1943 bis Ostern 1949 besuchte ich die Volksschule in Lippstadt und Anröchte/ Kreis Lippstadt und von 1949 bis 1955 das Gymnasium in Erwitte/ Kreis Lippstadt und in Warstein/ Kreis Arnsberg.

1955 begann ich die Lehre als Maschinenschlosser bei der Westfälischen-Landes-Eisenbahn in Lippstadt und beendete sie 1958 mit bestandener Facharbeiterprüfung bei der Hoesch-Westfalenhütte AG in Dortmund.

Auf dem Max - Planck - Gymnasium in Dortmund erhielt ich 1961 das Zeugnis der Reife und begann im SS 1961 das Studium der Medizin in Würzburg. Nach dem Physikum im WS 1963/64 studierte ich noch ein Semester in Würzburg und setzte mit dem WS 1964/1965 mein klinisches Studium in München fort.

Am 27. 5. 1964 heiratete ich die Vorstandssekretärin Edith Lakomy. Unser Sohn Oliver wurde am 25. 2. 1965 in München geboren.

Die ärztliche Prüfung bestand ich am 26. 7. 1967.





